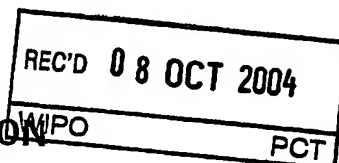




BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION



COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 20 SEP. 2004

BEST AVAILABLE COPY

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

☎ 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

caja
N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 @ W / 030103

REMISE DES PIÈCES
DATE

LIEU

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

13 JUIN 2003

75 INPI PARIS B

13 JUIN 2003

0307176

Vos références pour ce dossier

(facultatif) 240526 D21161 JW

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Cabinet RÉGIMBEAU
20, rue de Chazelles
75847 PARIS CEDEX 17
FRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de
brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

UTILISATION DE L'ALVERINE ET DE SES METABOLITES POUR LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION.

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

CEREP

Prénoms

Forme juridique

SOCIETE ANONYME

N° SIREN

353189848

Code APE-NAF

Domicile
ou
siège

Rue

128, rue Danton 92500 RUEIL MALMAISON

Code postal et ville

Pays

FRANCE

Nationalité

Française

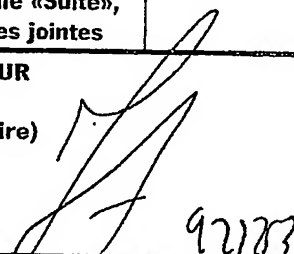
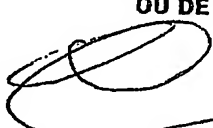
N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2^{ème} page

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU 13 JUIN 2003 75 INPI PARIS B N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0307176		Réservé à l'INPI	
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom 240526 JW Prénom Cabinet ou Société Cabinet REGIMBEAU N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue 20, rue de Chazelles Code postal et ville 75847 PARIS CEDEX 17 Pays N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) 01 44 29 35 00 Adresse électronique (facultatif) 01 44 29 35 99 info@regimbeau.fr		DB 540 W / 030103	
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'Inventeur(s)		8 RAPPORT DE RECHERCHE Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) Établissement immédiat ou établissement différé <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements) 9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 	
VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 		92183	

Utilisation de l'Alverine et de ses métabolites pour le traitement de la dépression.

5 INTRODUCTION

L'invention a pour objet une nouvelle application thérapeutique de l'Alverine ou de ses métabolites, plus spécifiquement le traitement de la dépression.

10 La dépression est l'un des troubles psychologiques les plus fréquents. En France, le taux de dépressifs est de 14,9 % dont près d'un tiers n'est pas pris en charge médicalement. La prévalence de la dépression déclarée a été multipliée par 6 depuis 1970. Le risque de présenter une dépression majeure au cours de la vie varie, selon les études, de 10 à 25 % pour les femmes et de 5 à 12 % pour les hommes.

15

Le syndrome dépressif associe des troubles de l'humeur (sentiments de tristesse, d'abandon, d'humiliation, de dévalorisation), une inhibition psychomotrice (fatigue, impuissance devant le quotidien, troubles de la concentration), une anxiété manifeste (souvent au premier plan) avec des troubles somatiques quasi constants (oppression, spasme, troubles du sommeil, troubles de l'appétit, trouble de la sexualité).

20

La découverte des antidépresseurs à la fin des années cinquante a marqué une véritable révolution thérapeutique dans le monde de la neuropsychiatrie. Les antidépresseurs (aussi appelés thymo-analeptiques) sont capables, moyennant un délai de deux à trois semaines d'améliorer l'humeur dépressive et de soulager la souffrance morale. Si l'indication première des antidépresseurs reste évidemment la dépression unipolaire endogène, il faut connaître les extensions d'indication qui concernent maintenant d'autres entités psychiatriques comme les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles du comportement, des troubles alimentaires mais également d'autres contextes nosographiques tels que la prise en charge thérapeutique de certaines douleurs.

30

Les antidépresseurs tricycliques (TCA) avec l'amitriptyline (Laroxyl®) et l'imipramine (Tofranil®) ont été les premiers découverts, suivi par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), irréversibles et non sélectifs comme la phenelzine et la pargyline. Les effets indésirables, en particulier l'hypotension orthostatique, la sécheresse de la bouche, la somnolence, la constipation, les troubles de l'accommodation mais aussi l'effet proconvulsivant et la cardiotoxicité des TCA (surtout en cas de surdosage) et les crises hypertensives des IMAO (interactions avec la tyramine alimentaire, le fameux cheese effect) ont poussé la recherche vers de nouvelles molécules d'efficacité thérapeutique identique mais de meilleure acceptabilité.

La notion de spécificité est alors apparue avec les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la noradrénaline (NA) ou de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5HT). Les essais cliniques de phase III ont démontré pour ces nouvelles molécules une efficacité équivalente aux antidépresseurs de première génération et une meilleure tolérance, notamment en cas de surdosage. Cependant, des effets indésirables subsistent avec ces molécules. Ils concernent le plus souvent l'appareil digestif, avec des nausées, des vomissements et à un moindre degré, des constipations et de l'anorexie. Des insomnies sont décrites ainsi que des céphalées, des accès hypersudatifs et des baisses de la libido. Des syndromes de sevrage ont été décrits, d'où la règle de la décroissance posologique lorsqu'on envisage d'arrêter le traitement. Le syndrome sérotoninergique, souvent méconnu, est lié à certains surdosages ou à des interactions et justifie l'arrêt immédiat du traitement. Il peut entraîner une hospitalisation, voire exceptionnellement la mise en jeu du pronostic vital. Il associe un ensemble de symptômes d'ordre digestifs (diarrhée), végétatifs (sueurs, dysrégulation thermique, hypo ou hypertension), moteurs (myoclonies, tremblements), neuropsychiques (confusion, agitation voire coma).

La découverte des 2 formes A et B de la monoamine oxydase, différant l'une de l'autre par l'affinité de la forme A pour la NA et la 5HT et de la forme B pour la dopamine (DA), a conduit aux inhibiteurs sélectifs et réversibles de la monoamine oxydase A ou B. L'intérêt d'une inhibition sélective A ou B est de laisser persister l'une des activités

A ou B, suffisante pour détruire la tyramine qui, chez les malades traités par les IMAO non sélectifs, était à l'origine de nombreux effets indésirables comme les accès hypertensifs.

- 5 On distingue ainsi, le moclobemide (Moclamine®), la befloxatone et la toloxatone (Humoryl®) comme inhibiteur sélectif et réversible de la monoamine oxydase A. Il existe cependant un risque d'induction de syndromes sérotoninergiques surtout lorsque leur prescription succède à celle d'un ISRS (inhibiteur de la recapture de la sérotonine).
- 10 Pour les derniers antidépresseurs arrivés sur le marché, leur effet thérapeutique résulte d'une inhibition simultanée de la recapture de la sérotonine (5HT) et de la noradrénaline (NA) et ils cumulent les effets secondaires qui en résultent. Ainsi la mirtazapine, (Norset®) le milnacipran (Ixel®) et la venlafaxine (Effexor®) agissent à la fois sur les voies noradrénergiques et sur les voies sérotoninergiques. Cependant, ils
- 15 ne sont pas non plus dénués d'effets indésirables puisque la mirtazapine entraîne fréquemment une prise de poids importante. Le milnacipran (Ixel®) et la venlafaxine (Effexor®) quant à eux entraînent une élévation de la pression artérielle diastolique ainsi qu'une nervosité et une anorexie.
- 20 Ainsi, le problème qui se pose actuellement est l'existence d'un traitement de la dépression efficace qui comporte le moins d'effets indésirables possibles et une toxicité nulle ou quasi-nulle.

Des études autoradiographiques ont montré une large distribution de récepteurs sigma et de récepteurs 5HT1a dans le cerveau de nombreuses espèces animales, chez les

- 25 mammifères, ainsi que chez l'Homme (Bouchard et Quirion, 1997). Il a été également démontré que les structures limbiques du cerveau possèdent une grande densité de récepteurs sigma et 5HT1a.

Actuellement, au moins deux sous-classes de récepteurs sigma ont été mis en

- 30 évidence : sigma 1 et sigma 2 (Quirion et al, 1992), les récepteurs sigma 1 exerçant une neuromodulation sur plusieurs systèmes de neurotransmission, en particulier

glutamatergiques et cholinergiques. Ils modulent donc les systèmes de neurotransmission impliqués dans la dépression.

De plus, il a été démontré que de nombreux neuroleptiques (par exemple l'haloperidol) ont une grande affinité pour les récepteurs sigma, et que certaines molécules anti-dépressives connues (par exemple la sertraline, la fluoxamine, la maprotiline et l'opipramol) ont une grande affinité avec les récepteurs sigma 1 au niveau nanomoléculaire.

En outre, il a été démontré que les récepteurs 5-HT1a sont impliqués dans la physiopathologie de l'anxiété et de la dépression.

Ces éléments permettent d'émettre l'hypothèse que les récepteurs sigma et les récepteurs 5HT1a présents dans le cerveau sont impliqués dans les mécanismes de pathologies du système nerveux et plus particulièrement dans les phénomènes de dépression.

Le demandeur a constaté de manière tout à fait surprenante et inattendue que l'Alverine, un antispasmodique utilisé pour le traitement des manifestations fonctionnelles abdominales notamment avec météorisme, possède une forte affinité avec les récepteurs sigma 1, sigma 2 et 5HT1a et également un effet anti-dépresseur dans le modèle in vivo.

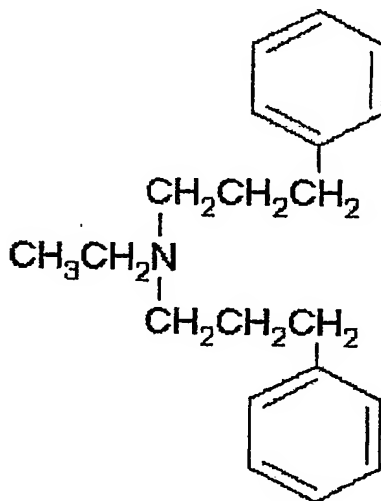
L'avantage de l'Alverine qui est sur le marché depuis 1990 notamment sous le nom de Météospasmyl®, par rapport à d'autres antidépresseurs est sa toxicité très faible et la bonne connaissance de ses effets secondaires qui en tout état de cause sont très limités (référence Vidal).

DESCRIPTION

Ainsi, la présente invention a pour objet selon un aspect principal l'utilisation de l'Alverine ou de ses métabolites, ainsi que les esters et les sels pharmaceutiquement

acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à traiter la dépression.

Par Alverine, on entend le N-Ethyl-3,3'-diphényldipropylamine



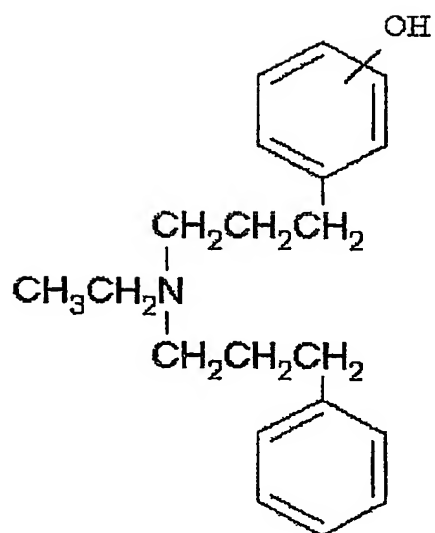
5

Par métabolites de l'Alverine, on entend entre autre les dérivés mono ou poly hydroxylés sur les noyaux phényles et mono ou poly hydroxylés ou mono ou poly carboxylés sur les chaînes aliphatiques. Trois des principaux métabolites identifiés à titre d'exemple après incubation de l'Alverine avec des microsomes de foie humain sont :

10

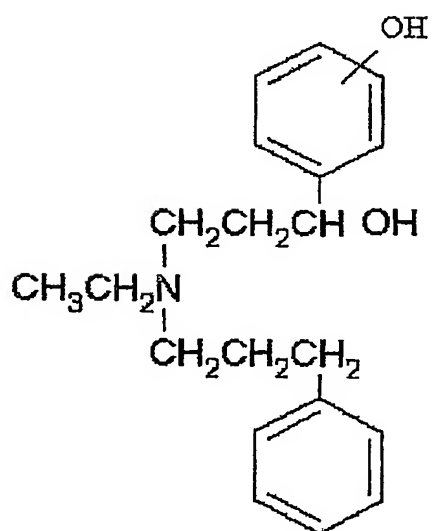
6

Métabolite 1 :



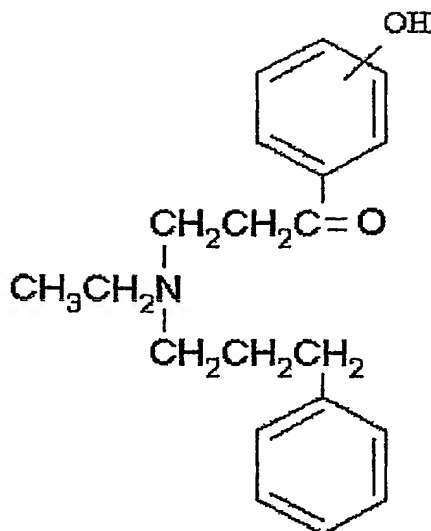
5

Métabolite 2



10

Métabolite 3 :



- 5 Par sels pharmaceutiquement acceptables, on entend les sels d'addition de l'Alverine qui peuvent s'obtenir par réaction de ce composé avec un acide minéral ou organique suivant une méthode connue en soi. Parmi les acides utilisables à cet effet, on citera les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, 4-toluène sulfonique, méthane sulfonique, cyclohexyl sulfamique, oxalique, succinique, formique,
- 10 fumarique, maléïque, citrique, aspartique, cinnamique, lactique, glutamique, N-acétylaspartique, N-acétylglutamique, ascorbique, malique, benzoïque, nicotinique et acétique.

Parmi les esters sur la fonction hydroxy on peut citer les esters d'acide aliphatique à 1 à 6 atomes de carbones.

15

Bien que l'Alvérine soit connue pour son activité antispasmodique et soit utilisée pour le traitement des manifestations fonctionnelles abdominales notamment avec météorisme, son action en tant qu'agent anti-dépresseur n'a jamais été décrite ou suggérée.

20

L'Alverine, ses métabolites, ses sels, et notamment sels de citrate et ses esters peuvent être administrés sous une forme pharmaceutiquement acceptable par l'une des

différentes voies connues pour ce type de principes actif bien que la voie orale soit la voie préférentielle pour ce type de produits dans ce type d'applications. On peut également utiliser la voie injectable lorsque cela se révèle nécessaire, et par exemple, la voie intraveineuse pourra être utilisée.

5

De manière préférentielle, l'invention a pour objet l'utilisation de l'Alverine ou de ses métabolites pour la préparation d'une composition pharmaceutique qui peut être administrée par voie orale, notamment sous forme de gélules.

10

De même, l'invention a pour objet l'utilisation de l'Alverine ou de ses métabolites pour la préparation d'une composition pharmaceutique qui peut être administrée par voie intraveineuse.

15

L'homme de l'art sait également que les voies d'administration des composés selon cette invention peuvent changer de manière significative (voie intrapéritonéale, intramusculaire, rectale). En plus des administrations par voie orale, on peut favoriser des compositions à libération prolongée. D'autres voies d'administration peuvent comprendre, mais ne sont pas limitées, aux implants sous-cutanés, aussi bien que les administrations buccales, sublinguales, transdermiques, topiques et intranasales. Des systèmes d'administration biodégradables et non-biodégradables peuvent également être employés.

20

Les substances actives des compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être dans n'importe laquelle des formes galéniques orales habituelles comprenant des comprimés, des capsules et des préparations liquides telles que des élixirs et des suspensions contenant diverses substances masquantes de coloration, de saveur et de stabilisation.

25

Pour réaliser les formes galéniques orales selon l'invention, notamment des gélules, la substance active peut être mélangée à divers matériaux conventionnels tels que l'amidon, le carbonate de calcium, le lactose, le sucrose et le phosphate dicalcique pour faciliter le processus d'encapsulation. Le stéarate de magnésium, comme additif, fournit une fonction utile de lubrifiant si nécessaire.

30

Les substances actives des compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être dissoutes ou mises en suspension dans un liquide stérile pharmaceutiquement acceptable, tel que l'eau stérile, un solvant organique stérile ou un mélange de ces deux liquides pour une administration par voie intraveineuse.

Selon un mode particulier de réalisation, l'invention a pour objet l'utilisation de l'Alverine ou de ses métabolites pour la préparation d'une composition pharmaceutique administrable selon l'une des voies précédentes dosé de 1 à 1000 mg pour une composition formulée sous forme de gélules ou de comprimés ou de 0.1 à 500 mg pour une composition formulée sous forme de suppositoires, pommades, crèmes, gels ou des préparations en aérosols, administré en thérapeutique humaine en une ou plusieurs prises journalières pour un adulte de poids moyen 60 à 70 kg.

Dans le cadre d'une utilisation pour des animaux, la dose journalière utilisable se situe entre 0.01 et 20 mg par kg.

Les procédés de préparation de l'Alvérine à partir du phenylpropyl chloride et de l'éthylamine, dans un milieu alcalin sont décrits dans Külz et al., Ber. 72,2165 (1939) et sa galénique est également connue.

20

Les mécanismes de synthèse des métabolites 1, 2 et 3 de l'Alverine sont illustrés par le schéma 1 et les protocoles expérimentaux pour la synthèse des métabolites 1 para-OH et ortho-OH sont décrits dans le brevet WO92/02488 de W.J. Horgan et illustrés par le schéma 2. Les schémas 1 et 2 sont présentés ci après :

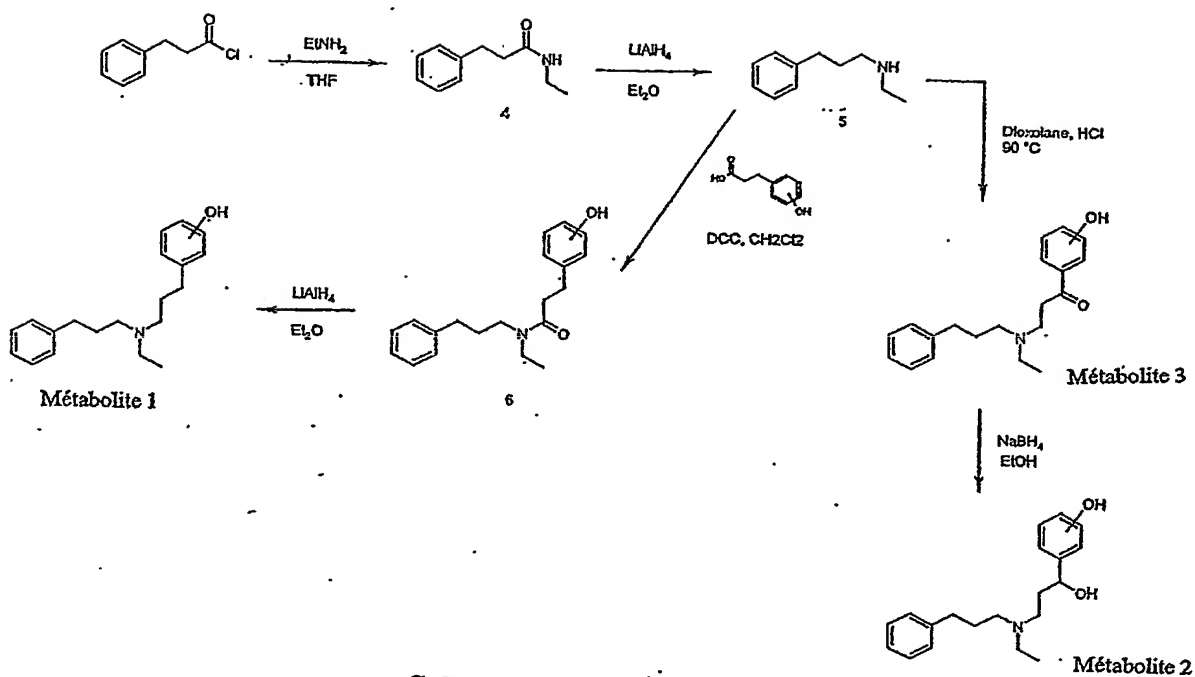


Schéma 1

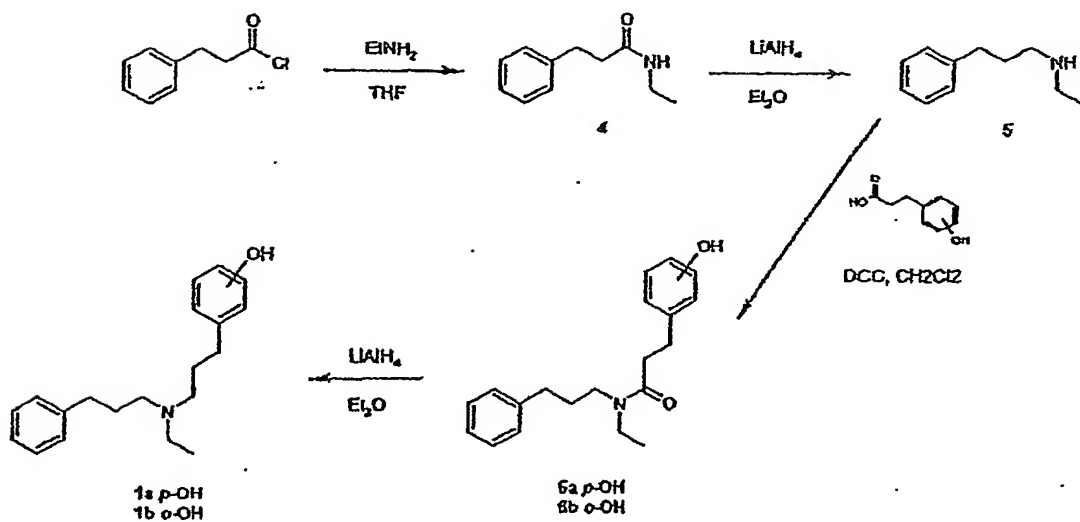


Schéma 2

L'affinité de l'Alverine et ses métabolites pour les récepteurs sigma 1 sigma 2 et 5HT1a a été testé in vitro et il a été observé une forte affinité avec les récepteurs sigma 1, sigma 2 et 5HT1a. On peut émettre l'hypothèse que l'action anti-dépressive de l'Alverine et de ses métabolites serait liée à cette interaction avec les récepteurs sigma 1, sigma 2 et 5-HT1a, situés dans la même région du cerveau, dans les structures limbiques, et d'un mécanisme différent des antidépresseurs sur le marché à ce jour. Il semble notamment que des affinités pour ces deux types de récepteurs permettent une action anti-dépressive améliorée par rapport à des produits ayant des actions plus sélectives sur l'un ou l'autre desdits récepteurs.

LEGENDE DES FIGURES

Figure 1 : Histogramme de présentation des résultats obtenus par un test d'activité anti-dépressive de l'Alverine administrée par voie intrapéritonéale sur un lot de souris, présenté dans le tableau 1 et décrit en exemple 1.

Figure 2 : Histogramme de présentation des résultats obtenus par un test d'activité anti-dépressive de l'Alverine administrée par voie orale sur un lot de souris, présenté dans le tableau 2 et décrit en exemple 2.

EXEMPLES

Les exemples donnés ci-après illustrent l'invention sans toutefois la limiter :

Exemple 1 : Test d'activité anti-dépressive de l'Alverine administrée par voie intrapéritonéale sur un lot de souris.

Pour établir les avantages selon l'invention une étude a été effectuée sur un lot de 50 souris. Elles ont été divisées en 5 groupes de 10 souris chacun.

Le premier groupe est le groupe témoin : il n'est traité que par de l'excipient.

Le deuxième groupe est traité avec de l'Alverine à une dose de 3 mg/kg

Le troisième groupe est traité avec de l'Alverine à une dose de 10 mg/kg

Le quatrième groupe est traité avec de l'Alverine à une dose de 30 mg/kg

Le cinquième groupe est traité avec de l'imipramine (anti-dépresseur tricyclique) à une
5 dose de 10 mg/kg

Les cinq groupes de souris sont ensuite soumis au test de la nage forcée, une réduction du temps d'immobilité indiquant un effet anti-dépresseur.

Le test de la nage forcée est un modèle comportemental pré-clinique qui possède une
10 bonne validité prédictive et est largement utilisé pour déterminer l'efficacité des médicaments anti-dépresseurs (Borsini and Meli, 1988).

Les résultats obtenus sont présentés sous forme de tableau ci-après, et sous forme d'histogramme, en figure 1.

15

Tableau 1 : résultats obtenus par un test d'activité anti-dépressive de l'Alverine administrée par voie intrapéritonéale sur un lot de souris.

Substances Doses mg/kg	Excipient (1% methylcellulose)	Citrate d'Alverine 3mg/kg	Citrate d'Alverine 10mg/kg	Citrate d'Alverine 30mg/kg	Imipramine 10mg/kg
temps d'immobilité (sec)	97	118	3	12	65
	107	128	29	97	67
	144	82	86	3	70
	171	151	28	66	1
	144	132	30	36	89
	136	127	90	0	3
	79	88	99	15	9
	128	85	65	7	38
	132	99	129	16	99
	160	93	57	7	53
Moyenne	129.8	110.3	61.6	25.9	49.4
Erreur type	9.0	7.6	12.5	10.0	11.2
Test de Dunnett	P<0.05	ns	*	*	*
% de variation		-15	-53	-80	-62

20

L'administration se fait 30 minutes avant le test.

n= 10 animaux par groupe

* indique une différence significative pour $p < 0.05$ (test de Dunnett)

ns indique un résultat non significatif

- 5 On observe que plus la dose d'Alverine administrée est importante, plus le temps d'immobilité des souris diminue, indiquant un effet anti-dépresseur proportionnel avec la dose (figure 1).
- 10 En outre, on observe que les souris du troisième groupe traitées à 10 mg/kg d'Alverine présentent un temps d'immobilité comparable à celui des souris du cinquième groupe traitées à 10 mg/kg d'Imipramine.
- On peut donc en conclure que l'Alverine, injectée par voie intrapéritonéale possède un effet anti-dépresseur significatif chez la souris et aussi important que l'Imipramine, à
- 15 des doses comparables.

Exemple 2 : Test d'activité anti-dépressive de l'Alverine administrée par voie orale sur un lot de souris.

- 20 Pour établir les avantages selon l'invention une étude a été effectuée sur un lot de 50 souris. Elles ont été divisées en 5 groupes de 10 souris chacun.

Le premier groupe est le groupe témoin : il n'est traité que par les excipients.

Le deuxième groupe est traité avec de l'Alverine à une dose de 10 mg/kg

- 25 Le troisième groupe est traité avec de l'Alverine à une dose de 30 mg/kg

Le quatrième groupe est traité avec de l'Alverine à une dose de 100 mg/kg

Le cinquième groupe est traité avec de l'imipramine (anti-dépresseur tricyclique) à une dose de 30 mg/kg

- 30 Les cinq groupes de souris sont ensuite soumis au test de la nage forcée, une réduction du temps d'immobilité indiquant un effet anti-dépresseur.

Le test de la nage forcée est un modèle comportemental pré-clinique qui possède une bonne validité prédictive et est largement utilisé pour déterminer l'efficacité des médicaments anti-dépresseurs (Borsini and Meli, 1988).

Les résultats obtenus sont présentés sous forme de tableau ci-après, et sous forme d'histogramme, en figure 2.

5 **Tableau 2** : résultats obtenus par un test d'activité anti-dépressive de l'Alverine administrée par voie orale sur un lot de souris.

Substances Doses mg/kg	Excipient (solution saline)	Citrate d'Alverine 10 mg/kg	Citrate d'Alverine 30mg/kg	Citrate d'Alverine 100mg/kg	Imipramine 30mg/kg
temps d'immobilité (sec)	167	113	113	32	97
	128	86	104	52	52
	123	95	80	129	64
	126	104	64	67	55
	139	111	70	6	5
	159	126	105	105	75
	163	108	105	75	67
	147	78	105	81	70
	149	115	41	5	89
	179	106	63	37	45
Moyenne	148.0	104.2	85.0	58.9	61.9
Erreur type	6.0	4.5	7.8	12.8	8.1
Test de Dunnett	P<0.05	ns	*	*	*
% de variation		-30	-43	-60	-58

- 10 L'administration se fait 60 minutes avant le test.
 n= 10 animaux par groupe
 * indique une différence significative pour $p<0.05$ (test de Dunnett)
 ns indique un résultat non significatif

- 15 On observe que plus la dose d'Alverine administrée est importante, plus le temps d'immobilité des souris diminue, indiquant un effet anti-dépresseur proportionnel avec la dose (figure 2).

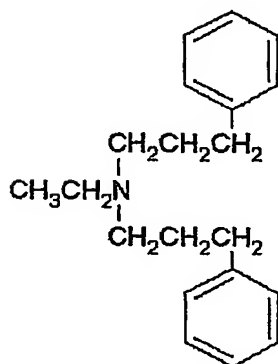
- 20 De plus, on observe que les souris du cinquième groupe traitées à 30 mg/kg d'Imipramine présentent un temps d'immobilité inférieur à celui des souris du troisième groupe traitées à 30 mg/kg d'Alverine mais comparable aux souris du quatrième groupe traitées à 100 mg/kg d'Alverine.

En outre, aucun effet secondaire n'a été observé chez les souris traitées à l'Alverine par voie orale, aux doses utilisées.

On peut donc en conclure que l'Alverine, administré par voie orale possède un effet anti-dépresseur significatif chez la souris, bien que cet effet ne soit comparable à celui de l'imipramine qu'à des doses supérieures, mais ceci sans engendrer d'effets secondaires.

REVENDEICATIONS

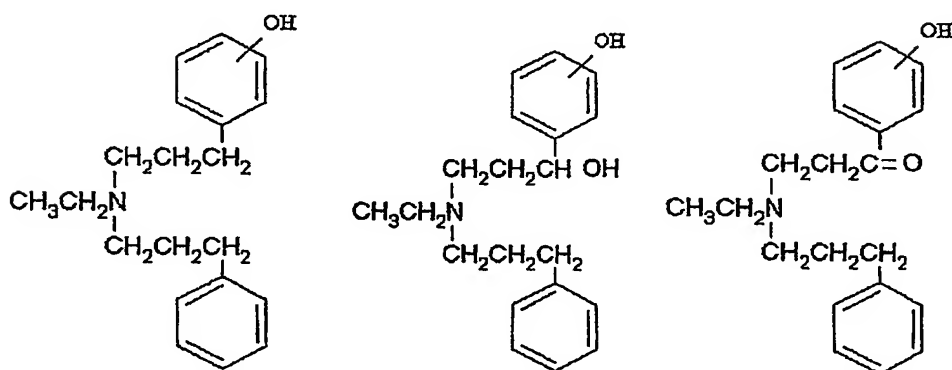
5 1. Utilisation de l'Alverine



10

ou de ses métabolites, leurs sels et leurs esters, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à traiter la dépression.

2. Utilisation, selon la revendication 1, caractérisée en ce que les métabolites de l'Alverine sont préférentiellement :



15

3. Utilisation selon les revendications 1 et 2, dans laquelle la composition pharmaceutique est administrée par voie orale.
4. Utilisation selon les revendications 1 et 2, dans laquelle la composition pharmaceutique est administrée par voie intraveineuse.

5. Utilisation selon l'une des revendications 3 à 4, selon laquelle la composition pharmaceutique est dosée de 0.1 à 1000 mg d'Alverine.
6. Utilisation selon l'une des revendications 3 à 5, selon laquelle la composition pharmaceutique est administrée en thérapeutique humaine en une ou plusieurs prises journalières pour un adulte de poids moyen 60 à 70 kg.

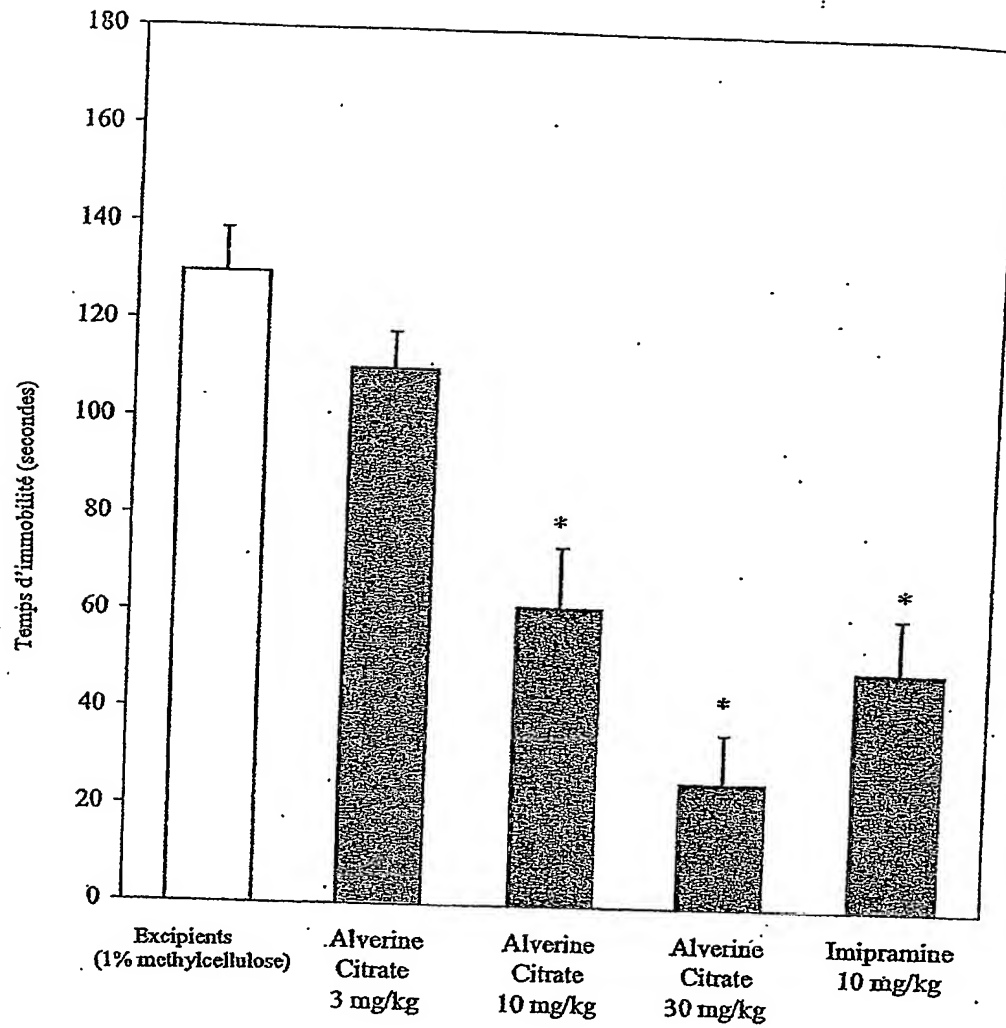


Figure 1

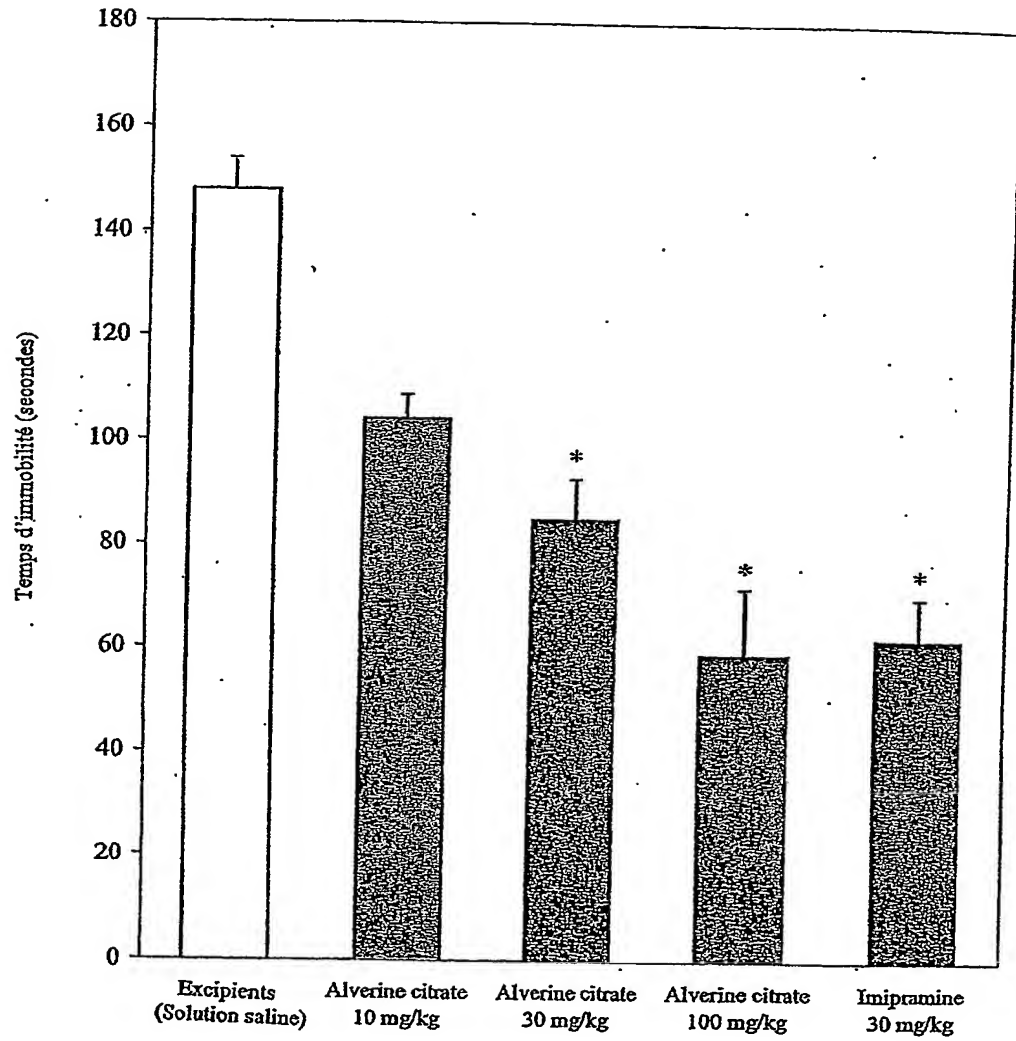


Figure 2

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° . 1./1...
(À fournir dans le cas où les demandeurs et
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)	240526 D21161 JW
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0307176

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

UTILISATION DE L'ALVERINE ET DE SES METABOLITES POUR LE TRAITEMENT DE LA
DEPRESSION.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

CEREP
128, rue Danton
92500 RUEIL MALMAISON
FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1 Nom		MIGEON Jacques	
Prénoms			
Adresse	Rue	2349 N.57th Street	
	Code postal et ville	98103 SEATTLE WA-USA	
Société d'appartenance (facultatif)			
2 Nom		REVAH Frédéric	
Prénoms			
Adresse	Rue	14, rue George Ville	
	Code postal et ville	75116 PARIS FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
3 Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)

[Signature]

92-1234

PCT/FR2004/001462



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.